

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑩日本国特許庁

⑪特許出願公開

## 公開特許公報

昭52-97978

⑤Int. Cl. <sup>2</sup> .	識別記号	⑥日本分類	庁内整理番号	④公開	昭和52年(1977)8月17日
C 07 D 401/04 //		16 E 431.1	7169-44	発明の数	1
A 61 K 31/445		30 G 133.311	6617-44	審査請求	未請求
(C 07 D 401/04		30 H 111	5727-44		
C 07 D 211/58		30 H 111.5	5727-44		
C 07 D 235/26 )		30 H 123.5	5727-44		
		30 H 321.31	5727-44		(全 7 頁)
		30 H 321.5	5727-44		

## ⑭脂環式誘導体の製造法

⑮特 願 昭51-64749  
 ⑯出 願 昭51(1976)1月5日  
 特 願 昭51-1030の分割  
 ⑰発 明 者 津田宜直  
 福岡県築上郡吉富町大字広津13  
 36  
 同 有田雅文  
 中津市中央町2丁目5の20

⑰発 明 者 浜崎俊男

中津市宮夫深町172の19  
 同 津曲立身  
 中津市大字万田566番地の7  
 同 権丈武徳  
 福岡県築上郡吉富町大字広津13  
 36  
 ⑱出 願 人 吉富製薬株式会社  
 大阪市東区平野町3丁目35番地  
 ⑲代 理 人 弁理士 高宮城勝

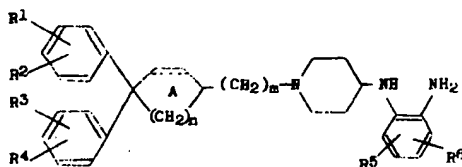
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

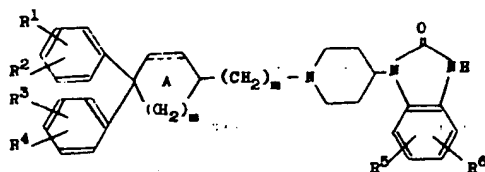
脂環式誘導体の製造法

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 一般式



で表わされる化合物を閉環反応に付すことを特徴とする、一般式

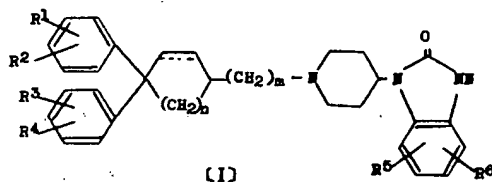


で表わされる脂環式誘導体またはその塩の製造法。

〔上記式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  および  $R^6$  は同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチルまたは低級アルキルを示す。環Aの点線はこの部分が二重結合を形成していてもよいことを示す。 $n$  は1, 2を、 $m$  は0, 1を示す。〕

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式〔I〕



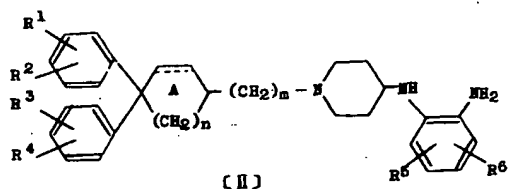
〔式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  および  $R^6$  は同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチルまたは低級アルキルを示す。環Aの点線はこの部分が二重結合を形成していてもよいことを示す。 $n$  は1, 2を、 $m$  は0, 1を示す。(好ま

しくは、 $n$ が1の場合、 $m$ は0, 1であり、 $n$ が2の場合、 $m$ は0である。) ]

で表わされる脂環式誘導体および医薬的に許容しうるそれらの塩の製造法に関するものであり、これら新規化合物は中枢神経抑制作用、鎮痛作用、鎮痙作用、冠血管拡張作用、降圧作用などを有し医薬として有用である。

前記一般式〔I〕で表わされる新規化合物は、

一般式〔II〕



〔式中の $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, m$ , 環Aの点線は前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物を開環させることにより製造

シアン酸アルカリ金属を用いた場合、希釈剤として、水、希酸、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの水溶性溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミドなどの非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒(たとえば水-メタノール)などが挙げられるが好適には水、エタノールなどの水溶性溶媒である。反応温度は80~150℃が適当である。

尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル、クロル炭酸アルキルを用いた場合、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶融反応の状態で行うことができる。好適には後者の方が望ましい。反応温度は100~250℃が適当である。

反応時間は、環化試剤により異なるが、一般に1~48時間が適当である。

することが出来る。

環化反応は、環化試剤として、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール、シアン酸アルカリ金属(シアン酸カリウム、シアン酸ナトリウムなど)、尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル(炭酸ジエチル、炭酸ジメチルなど)、クロル炭酸アルキル(クロル炭酸エチルなど)などを用い、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶融反応の状態で行うことができる。

ホスゲン、カルボニルジイミダゾールを用いた場合、希釈剤として、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、メチレンクロライドなどが使用され、0℃~100℃程度で充分反応は進行する。

本発明によれば、一般式〔I〕の化合物において環Aがシクロヘキセン環、シクロペンタン環、あるいはシクロペンタン環の場合に、不斉炭素が生じ、通常光学的に不活性なラセミ体が得られる。このラセミ体は通常よく知られた方法により、光学活性体に分離することが出来る。

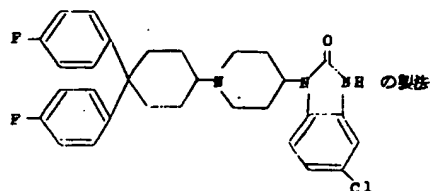
上記方法で、製造された一般式〔I〕の塩基は、医薬的に許容されうる酸付加塩および四級塩にすることが出来る。塩を形成するための酸として、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、および希酸、プロピオン酸、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、パラトルエン酸の如き有機酸類から適宜選択することが出来る。四級塩化剤としては、ジメチル硫酸、ジエ

ナル硫酸、メチルマイオダイド、エチルブロマイドなどが挙げられる。

—以下余白—

以下実施例をあげて本発明の製造法をより具体的に説明する。

実施例 1.



4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンの製造法  
 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサン 6.7 g、炭素 6.4 g の混合物を 180℃ にて 5 時間加熱攪拌する。冷後、水を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗、芒硝乾燥する。溶媒を留去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム次いでクロロホルム：メタノール=20：1 にてシリカゲルカラムクロマトを行うと、粗生成物を結晶で得る。これをクロロホルム：メタノール=1：1 の混合溶媒から再結晶すれば、融点 279~284℃ の 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンが白色結晶として得られる。これを常法により塩酸塩とし、含水メタノールにて再結晶すれば、融点 310℃ 以上(分解)の塩酸塩を白色結晶として得る。

尚、原料として使用した 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンは新化合物で以下のようにして調製する。

4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサン(1 塩酸塩・1 水和物の融点 275~279℃) 9 g、2,5-ジクロール-1-ニトロベンゼン 4.7 g、

炭酸カリウム 3.3 g、ヨウ化カリウム 4 g、シクロヘキサノール 80 ml の混合物を攪拌下 24 時間還流する。冷後、これに水を多量加えしばらく攪拌する。析出する赤褐色結晶を採取し、水洗する。これをクロロホルムに溶解させ、水洗し、芒硝乾燥する。溶媒を留去し、アセトンを加え、放置すると結晶析出する。これをエタノールより再結晶すれば、融点 210~211℃ の 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-クロロアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンが黄色結晶として得られる。常法どおり塩酸塩とし、メタノール：エタノール=1：1 の混合溶媒から再結晶すれば、融点 284℃ のモノ塩酸塩が黄色結晶として得られる。

次いで、4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-クロロアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサン(1 塩酸塩・1 水和物の融点 275~279℃) 9 g、2,5-ジクロール-1-ニトロベンゼン 4.7 g、

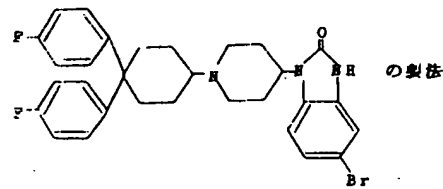
ノ)ピペリジノ]シクロヘキサン 6.5 g、鉄粉 10 g、水 15 ml、イソプロパノール 15 ml の混合物を水の上、攪拌器下、濃塩酸 8 ml を徐々に添加する。全量添加後、3時間攪拌器下で流す。冷後、水を加え、水酸化ナトリウムにてアルカリ化する。クロロホルムを加え、しばらく攪拌し、不溶物はセライトにて除去する。クロロホルム層を分液し、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を除去する。残油にイソプロピルエーテルとエーテルの混合溶媒を加え、所却し、へきをこすると、融点 132 ~ 133 °C の 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンが赤褐色結晶として得られる。常法どおり、塩酸塩とし、含水エタノールから再結晶すれば、融点 278 ~ 281 °C の 2 塩酸塩が得られ、橙色結晶として得られる。

301 °C 以上(分解)の 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-ブロモ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキサン塩酸塩が白色結晶として得られる。常法によりこれを塩基にもどし、エタノール：メタノール=1:1 から再結晶すれば、融点 277 ~ 283 °C の塩基が得られる。

尚、原料として使用した 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンは新規化合物で以下のようにして調製する。

4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)シクロヘキサン(2 塩酸塩・1 水和物)の融点 275 ~ 279 °C) 7.4 g、2,5-ジブロモニトロベンゼン 5.6 g、炭酸カリウム 2.8 g、ヨウ化カリウム 0.1 g、シクロヘ

## 実施例 2



4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサン 6.1 g、ウレタン 10.6 g の混合物を 185 °C にて 5 時間加熱攪拌する。冷後、水、クロロホルムを加えしばらく攪拌する。クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥する。溶媒を除去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム：メタノール=20:1 にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を常法により塩酸塩とし、次いでこれを活性炭処理後、90%含水メタノールから再結晶すれば、融点

キタノール 70 ml の混合物を攪拌下、48 時間流す。冷後、これに水、クロロホルムを加え、しばらく攪拌させる。クロロホルム層を分液し、水洗、芒硝乾燥させる。溶媒を除去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム：メタノール=20:1 にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を、エーテルから結晶化させ、エタノールから再結晶すれば、融点 205 ~ 208 °C の 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンが橙黄色結晶として得られる。

次いで、4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサン 4.6 g、鉄粉 6 g、水 8 ml、イソプロパノール 8 ml の混合物を水

浴上、攪拌回流させ、これに塩酸 $10\text{g}$ を加えて  
 添加する。全量添加後、2時間攪拌回流する。冷  
 後、水を加え炭酸カリウムにてアルカリ化する。  
 クロロホルムにて抽出し、不溶物はセライトにて  
 除去する。クロロホルム層を水洗、芒硝乾燥し、  
 溶媒除去する。得られたオイルにアルコール塩酸  
 を加え、溶媒除去する。エーテルとノタノールの  
 混合溶媒から結晶化させ、同じ溶媒にて再結晶す  
 れば、融点 $263^{\circ}\text{C}$ の4,4-ビス(4-フルオ  
 ロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブ  
 ロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサノ-2  
 塩酸塩が淡黄色結晶として得られる。

実施例1、2と同様にして、たとえば次の化合  
 物を製造することができる。

(1) 4,4-ジフェニル-1-[4-(2-オキ  
 ソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]

の融点 $268\sim 272^{\circ}\text{C}$

(6) 4,4-ビス(4-クロロフェニル)-1-  
 [4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イ  
 ル)ピペリジノ]シクロヘキサノ-2  
 融点 $256\sim 261^{\circ}\text{C}$

(7) 4,4-ビス(4-トリル)-1-[4-(  
 2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピ  
 ペリジノ]-2-シクロヘキセン、融点 $218\sim$   
 $220^{\circ}\text{C}$

(8) 4,4-ビス(4-トリル)-1-[4-(  
 5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1  
 -イル)ピペリジノ]-2-シクロヘキセン、融  
 点 $151\sim 153^{\circ}\text{C}$

(9) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1  
 -[4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミ  
 ダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキサ

シクロヘキサノ-2、融点 $289\sim 293^{\circ}\text{C}$

(2) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1  
 -[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イ  
 ル)ピペリジノ]シクロヘキサノ-2  
 融点 $235\sim 237^{\circ}\text{C}$

(3) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1  
 -[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イ  
 ル)ピペリジノ]-2-シクロヘキセン、塩酸  
 塩の融点 $265\sim 267^{\circ}\text{C}$

(4) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1  
 -[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダ  
 ゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-シクロヘ  
 キセン、融点 $217\sim 219^{\circ}\text{C}$

(5) 4,4-ビス(4-クロロフェニル)-1-  
 [4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イ  
 ル)ピペリジノ]-2-シクロヘキセン、塩酸塩

の融点 $256\sim 259^{\circ}\text{C}$

(10) 4,4-ビス(3,4-ジフルオロフェニル  
 )-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズ  
 イミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘ  
 キサン、融点 $265\sim 269^{\circ}\text{C}$

(11) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル  
 )-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベン  
 ズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-  
 シクロヘキセン、塩酸塩の融点 $222\sim 226^{\circ}\text{C}$

(12) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル  
 )-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズ  
 イミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘ  
 キサン、融点 $254\sim 257^{\circ}\text{C}$ 、塩酸塩の融点

$300^{\circ}\text{C}$ 以上(分解)

(13) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル  
 )-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベン

ズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロ

ヘキサン、融点252~257で

04 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5,6-ジクロロ-2-オキソベンズ

イミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘ

キサン、融点275~280で、塩酸塩・1水和

物の融点315~319で(分解)

05 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル

)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズ

イミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-シ

クロヘキセン、融点124~126で(粉末品)、

塩酸塩の融点251~253で

06 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミ

ダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-シクロ

ヘキセン、融点140~144で、塩酸塩・1/2

2-シクロヘキセン、

07 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シ

クロヘキサン、

08 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-メチル-2-オキソベンズイミダ

ゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキサン、

09 4,4-ビス(4-ブロモフェニル)-1-

[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダ

ゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキサン、

10 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5,6-ジフルオロ-2-オキソベン

ズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロ

ヘキサン、

11 4,4-ビス(4-トリフルオロメチルフェ

ニル)ピペリジノ]シクロヘキサン、

12 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダ

ゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロペンタン、

融点131~134で

13 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-

イル)ピペリジノ]シクロペンタン、融点142

~145で

14 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダ

ゾリン-1-イル)ピペリジノメチル]シクロペ

ンタン、融点203~206で

15 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-

2-シクロヘキセン、

16 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ピペリジノ]シク

ロヘキサン、

代理人 弁護士 高宮 誠

## 手 続 補 正 書

昭和52年1月21日

特許庁 長官 片山石郎殿

## 1. 事件の表示

昭和51年特許願第64749号

## 2. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

## 3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住 所

大阪市東区平野町8丁目35番地

名 称

吉富製薬株式会社

(672)

代表者 田坂元祐

## 4. 代理人

住 所

大阪市東区平野町8丁目35番地

吉富製薬株式会社内

氏 名

弁理士 高宮城 勝

(6630)

## 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 6. 補正の内容

明細書第21頁5行の「・・・ヘキサン、」

の次に「融点253～256℃、塩酸塩の融点

306～309℃(分解)」を挿入する。

以 上

## 手 続 補 正 書

昭和52年3月18日

特許庁 長官 片山石郎殿

## 1. 事件の表示

昭和51年特許願第64749号

## 2. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

## 3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住 所

大阪市東区平野町8丁目35番地

名 称

吉富製薬株式会社

(672)

代表者 田坂元祐

## 4. 代理人

住 所

大阪市東区平野町8丁目35番地

吉富製薬株式会社内

氏 名

弁理士 高宮城 勝

(6630)

## 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 6. 補正の内容

(1)明細書第21頁8行の「・・・ヘキサン、」

の次に「1水和物の融点267～269℃、塩酸

塩の融点317℃以上(分解)」を挿入する。

(2)同書同頁15行の「ヘキサン、」の次に「3/2

水和物の融点255～257℃、塩酸塩の融点

312℃以上(分解)」を挿入する。

以 上